

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

Dissertação | Revisão Bibliográfica

# **O papel do Sistema Complemento no Síndrome Hemolítico Urémico Atípico**

Dino Tomás Andrade Luís

**Orientador:** Dra. Josefina Santos

Porto, 2014

**Estudante**

Nome Completo: Dino Tomás Andrade Luís

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº de aluno: 200804374

Correio electrónico: dino.t.andrade.luis@gmail.com

**Orientador**

Nome Completo: Josefina Maria Sousa Santos Lascasas

Grau académico: Professora Convidada de Semiologia Médico-Cirúrgica do MIM do ICBAS/HGSA-CHP

Título profissional: Assistente Hospitalar Graduado de Nefrologia do HGSA-CHP

**Afiliação**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Esta tese foi escrita em conformidade com o novo acordo ortográfico da Língua Portuguesa

## *Agradecimentos*

À Dra. Josefina Santos, pela orientação desta tese, de uma forma clara e assertiva ajudando a focar o essencial e pelas respostas céleres a todas as minhas dúvidas.

À Isabel, minha irmã, por me ter ensinado o verdadeiro significado de “Um médico que só sabe Medicina, nem Medicina sabe!”

A todos os laços e amizades criadas durante estes 6 anos que, mesmo longe de “casa”, materializaram a verdadeira expressão “os amigos de faculdade são para a vida”.

## Resumo

O **Síndrome Hemolítico Urémico** (SHU) é uma entidade clínica definida pela tríade anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e lesão renal aguda, em que as lesões subjacentes são mediadas por um processo de **microangiopatia trombótica**. A causa mais comum de SHU é associada à infeção por *Escherichia coli* produtora de shiga toxina (SHU-STEC). No entanto, a investigação dos últimos 20 anos tem mostrado que a desregulação do complemento representa a maioria dos casos do SHU, não causados por produção desta toxina – designado de **SHU atípico**. Esta descoberta teve um grande impacto não só sobre a identificação da causa de SHU familiares subjacentes, mas também na abordagem aos pacientes que, historicamente, tinham um pior prognóstico.

No que concerne à patogénese, as proteínas associadas ao SHU atípico são componentes da via alternativa do complemento. O mecanismo proposto para explicar o desenvolvimento do SHU, relaciona-se com um *trigger event*, num indivíduo susceptível, que apresenta uma mutação ou anticorpos anti-proteínas do complemento, que conduzem à activação contínua da via alternativa, resultando na formação de **Complexos de Ataque à Membrana** e consequente lesão e morte celulares. Para além disto, sabe-se que existem um conjunto de mutações nos genes das proteínas reguladoras do complemento, que aparentam estar associadas a este síndrome, nomeadamente mutações no fator H, fator I, CD46, C3, fator B e na trombomodulina.

O tratamento do SHU-STEC baseia-se sobretudo em terapia de suporte. No SHU atípico, é frequente a evolução para Doença Renal Terminal, com necessidade de diálise e transplante renal. Contudo a presença de determinadas mutações (p. ex. o factor H), condicionam uma elevada taxa de recidiva pós-transplante, sendo que, a **Plasmaferese** e mais recentemente o **eculizumab** permitiram modificar este prognóstico.

### **Palavras-chave:**

Microangiopatia, Plasmaferese, Síndrome Hemolítico Urémico Atípico, Sistema Complemento, Púrpura Trombocitopénica Trombótica, Eculizumab

## Abstract

**Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)** is a clinical entity defined by a triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure, where the underlying injuries are mediated through a process of **thrombotic microangiopathy**. The most common cause of HUS is associated to the infection by *Escherichia Coli*, that produces shiga toxin (SHU-STEC). However, the research of the past 20 years has shown that the complement dysregulation represents most of HUS cases, not caused by the production of this toxin – so called **atypical HUS**. This discovery had a major impact on identifying the cause of underlying familial HUS, as well as in the approach of those patients who, historically, had the worse prognosis.

Concerning pathogenesis, the proteins associated to the atypical HUS are components of the alternative complement pathway. The proposed mechanism to explain the development of HUS, is related to a trigger event, in a susceptible individual, that presents a mutation or complement anti-proteins antibodies, that lead to the continuous activation of the alternative pathway, causing the formation of **Membrane Attack Complexes**, and consequent cellular damage or death. Besides this, it is known that there is a set of mutations in the complement regulatory protein genes, that seem to be associated to this syndrome, namely mutations in factor H, factor I, CD46, C3, factor B and thrombomodulin.

The SHU-STEC treatment is mostly based in supportive therapy. In atypical SHU, the evolution to end stage Renal Disease is frequent, with need to dialysis and kidney transplantation, but the presence of certain mutations (ex. factor H), determine a high rate of post transplantation recurrence. **Plasmapheresis** and mostly **eculizumab** allowed to modify this prognosis.

### **Key-words:**

Microangiopathy, Plasmapheresis, Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Complement System, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Eculizumab

## Conteúdo

Agradecimentos .....	3
Resumo.....	4
Abstract .....	5
Lista de abreviaturas .....	8
Objetivos .....	8
Material e Métodos.....	8
Síndrome Hemolítico Urémico Atípico.....	9
Definição .....	10
Epidemiologia.....	10
Descrição Clínica.....	10
Gênero e idade aos primeiros sintomas .....	10
Triggers.....	11
Caraterísticas Clínicas.....	11
Patogénese.....	12
Complemento e a sua regulação.....	12
Regulação da Ativação da Cascata do SC.....	15
Desregulação do Complemento na SHUa .....	16
Mutações Fator H do complemento (CFH) .....	16
Auto-anticorpos Anti-CFH (AC-antiCFH).....	17
Mutações da Proteína Cofactor Membrana (MCP) .....	17
Mutações C3.....	18
Mutações do CFI (Fator I do Complemento).....	19
Mutações CFB (Fator B do Complemento).....	19
Mutações da Trombomodulina (THBD) .....	20
Mutações combinadas .....	20
SHUa Familiar, penetrância incompleta e variabilidade genética .....	20
Correlações Genótipo-fenótipo .....	22
Prognóstico .....	22
Tratamento.....	23
Plasmaferese (PF).....	23
Eculizumab .....	24
Transplante renal .....	25
Autoanticorpos (auto Ac) .....	27

SHUa de novo após transplante renal.....	27
Conclusão .....	27
Referências .....	29

## **Lista de abreviaturas**

- (CFB) - Fator B do complemento
- (CFH) - Fator H do complemento
- (CFI) - Fator I do complemento
- (DRT) - Doença Renal Terminal
- (LRA) - Lesão Renal Aguda
- (MAC) - Complexo de Ataque à Membrana
- (MAT) - Microangiopatia Trombótica
- (MCP ou CD46) - Proteína cofator da membrana
- (PF) - Plasmaférese
- (PTT) - Púrpura Trombocitopénica Trombótica
- (SC) - Sistema Complemento
- (SHU) - Síndrome Hemolítico Urémico
- (SHUa) - Síndrome Hemolítico Urémico Atípico
- (STEC) – E. Coli produtora de Shigatoxina
- (THBD) - Trombomodulina
- (TR) - Transplante Renal

## **Objetivos**

A presente revisão pretende reunir as evidências mais recentes sobre o Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), bem como discutir as várias perspectivas, relativas ao papel do Sistema Complemento na sua etiopatogenia, avaliando o seu impacto na terapêutica e no prognóstico dos doentes.

## **Material e Métodos**

O material bibliográfico utilizado para a realização desta revisão foi obtido através de uma pesquisa efetuada em bases de dados eletrónicas, nomeadamente o PUBMED, UpToDate, MEDLINE e Medscape, assim como em vários jornais médicos.



## *Síndrome Hemolítico Urémico Atípico*

A classificação de Síndrome Urémico Hemolítico (SHU) e Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) – as duas variantes principais de microangiopatias trombóticas (MAT) – tal como as alterações associadas, de acordo com a etiologia, foram propostas pelo Grupo de Estudos Europeu Pediátrico do SHU (1). A designação de SHU típico ou pós-diarreia (D+) SHU, descreve a forma mais frequente de SHU em crianças, devido à *E. coli* produtora de Shiga toxina (STEC), principalmente a *E coli* 0157:H7. Em oposição, a designação SHU Atípico (SHUa) é utilizada para descrever qualquer SHU que não se deva à STEC, incluindo-se aqui:

- i. O SHUa “secundário”, que pode apresentar várias etiologias, nomeadamente agentes infecciosos, na maioria dos casos o *Streptococcus pneumoniae* (*S pneumoniae* – via neuraminidase e exposição ao antígeno T), vírus de imunodeficiência humana e gripe H1N1 A; causas como quimioterapia e radiação ionizada, transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea, inibidores de calcineurina, sirolimus ou agentes anti factores de crescimento endotelial vascular; ou em associação a outras patologias como síndrome HELLP na gravidez, hipertensão maligna, glomerulopatia, doenças sistémicas como o lúpus eritematoso sistémico. Em crianças, a acidúria meti-malónica com homocistinúria, tipo cblC, uma deficiência hereditária rara no metabolismo da cobalamina(1-3) são também etiologias frequentes de SHUa. É de referir que actualmente se reconhece que a utilização da terminologia SHUa, em vez de uma denominação de base etiológica, é inadequada (1).
- ii. O SHUa era classificada como “primária”, pelo menos até ao ano 2000, uma vez que não havia sido identificada qualquer causa exógena e o seu mecanismo era desconhecido. Contudo, foi reconhecido há quase 4 décadas que esta forma de SHUa poderia ser familiar, manifestando-se em membros da família, com muitos anos de diferença, de forma intercalada (4), sendo designado de SHUa hereditário. Dada a comprovação na última década da associação à desregulação do Sistema Complemento (SC), passou a ser descrito de SHU associado ou “**SHU complemento**”. A título de curiosidade, a maioria dos autores, usam agora a denominação SHUa, para designar somente o SHU-complemento (5).

A PTT e o SHUa podem agora ser distinguidos de acordo com as suas diferentes fisiopatologias, ou seja, através da deficiência da clivagem da protéase de Von Willebrand, pela ADAMTS (repetições de A Desintegrin e Metalloprotease com TromboSpondin tipo 1) 13, na PTT (nos adultos raramente herdadas e sim frequentemente adquiridas por auto anticorpos, e

nas crianças ou recém-nascidos, através de mutações de ADAMTS-13 recessivos) e da desregulação do complemento na SHUa. Ainda assim, as investigações biológicas podem não confirmar o diagnóstico clínico, uma vez que pelo menos 10 a 25% dos pacientes de PTT têm uma atividade normal de ADAMTS 13 e 30% dos pacientes de SHUa não apresentam anomalias do complemento (5, 6).

## **Definição**

O SHU é definido pela tríade de anemia hemolítica (hemoglobina  $<10\text{g/dL}$ ), com eritrócitos fragmentados, trombocitopenia (plaquetas  $<150.000/\text{mm}^3$ ) e lesão renal aguda (LRA), onde o valor elevado de lactato de desidrogenase (LDH) e níveis de haptoglobinas indetectáveis confirmam a hemólise, e a presença de esquizócitos apoia a origem intravascular. A lesão histológica subjacente é a MAT, caracterizada pelo espessamento das paredes arteríolas e capilares, com um proeminente dano endotelial, acumulação subendotelial de proteínas e detritos celulares, e fibrina e trombos ricos em plaquetas, a obstruírem o lúmen. A MAT afecta predominantemente a microvasculatura renal, apesar de o cérebro, o coração, os pulmões e o trato gastrointestinal poderem também ser afectados. Quando nenhuma das etiologias supracitadas se adequa, o diagnóstico de SHUa primário, agora demonstrado como sendo uma doença de desregulação do SC, é o mais provável.

## **Epidemiologia**

Estima-se que, nos EUA, a incidência de SHUa seja de 2 pessoas por milhão, um número calculado a partir da incidência de (D-) em crianças, incluindo *S. pneumoniae* – SHU. Na realidade, não se conhece com precisão a incidência de SHUa. Contudo, foram reportados mais de 1000 pacientes com SHUa investigados relativamente a anomalias de SC, em 5 registos de séries europeus (7-10) e 1 dos EUA (7).

## **Descrição Clínica**

### ***Género e idade aos primeiros sintomas***

Quando a apresentação clínica do SHUa ocorre na infância, não há predomínio de nenhum dos géneros (7), no entanto, quando a apresentação ocorre na idade adulta, o sexo feminino predomina (9). O SHUa ocorre em qualquer idade, desde o período neonatal até à

idade adulta (7, 8). A ocorrência de primeiros sintomas na infância ( $\leq 18$  anos) é mais frequente do que na idade adulta, aproximadamente 60% e 40%, respectivamente (8). Cerca de 70% das crianças tem a primeira manifestação antes dos 2 anos e aproximadamente 25% antes dos 6 meses de idade (7). Deste modo, a ocorrência dos primeiros sintomas antes dos 6 meses é fortemente sugestivo de SHUa, uma vez que o STEC-SHU é muito raro antes desta idade (9).

## Triggers

Um evento infeccioso, maioritariamente uma infecção do tracto respiratório ou uma gastroenterite, desencadeiam os primeiros sintomas da SHUa em pelo menos metade dos pacientes (8), e em até 80% dos grupos pediátricos (1, 7). Curiosamente, a diarreia precede a SHUa em 23% e 28% dos pacientes pediátricos franceses (7) e dos grupos adulto e pediátrico de pacientes italianos respectivamente, mostrando que a classificação de SHUa como (D+) ou (D-) pode ser enganadora, uma vez que um primeiro sintoma de pós-diarreia não elimina um diagnóstico de SHUa. Outros triggers, tais como a varicela (11), H1N1 *influenza* (12) e, curiosamente, diarreia- STEC (7, 8, 13), foram reportados em pacientes que foram investigados para SHUa, por causa de um episódio fulminante, de uma história familiar positiva ou da ocorrência subsequente de recaídas. A gravidez é um *trigger event* frequente (3, 8), sendo que em cerca de 20% das mulheres com SHUa apresentam a doença como episódio inaugural durante a gravidez e 80% delas no período pós-parto. Estas observações destacam a dificuldade de definir o limite entre o SHUa despoletada por um evento accidental e o SHU secundário.

## Caraterísticas Clínicas

A apresentação é habitualmente súbita com sintomas inespecíficos associados a outros tradutores de disfunção de órgão. A maioria dos pacientes apresenta a tríade completa de SHU: anemia, trombocitopenia e LRA. A presença de haptoglobina indetectável e de elevados níveis de LDH confirmam a origem hemolítica da anemia e a identificação de esquizócitos são específicos de microangiopatia.

A hipertensão arterial é uma manifestação clínica frequente e muitas vezes grave devido, não só à sobrecarga de volume em caso de oligúria/anúria, mas também à hiperreninemia secundária à MAT renal. Cerca de 50% das crianças e a grande maioria dos adultos necessita de diálise na admissão. São também observadas manifestações extra-renais em 20% dos pacientes (7, 8). A mais frequente é o envolvimento de SNC (10% dos pacientes) que se manifesta por irritabilidade, tonturas, convulsões, diplopia, cegueira cortical,

hemiparesia ou hemiplegia, estupor, coma. A ressonância magnética (RM) cerebral pode ser útil para diferenciar complicações neurológicas, devidas à hipertensão arterial ou complicações devidas à MAT (14). O enfarte do miocárdio devido a microangiopatia, comunicado em aproximadamente 3% dos pacientes é muito provavelmente a causa subjacente aos casos de morte súbita (8, 15). A gangrena distal isquémica, que conduz à amputação de dedos das mãos e dos pés, também pode ocorrer (8). Aproximadamente 5% dos pacientes apresenta-se com uma falência multiorgânica com risco de vida, devido a MAT difusa, com manifestações neurológicas, eventos de isquemia cardíaca, hemorragia e falência pulmonares, pancreatite, citólise hepática e hemorragia intestinal (8).

Cerca de 20% dos doentes apresentam um início progressivo (7), com anemia subclínica e trombocitopenia flutuante, durante semanas ou meses, mantendo a função renal até ao diagnóstico. Estes pacientes podem apresentar um curso flutuante com constantes remissão e recaídas ou desenvolverem hipertensão progressiva, proteinúria com ou sem síndrome nefrótica e insuficiência renal progressiva em semanas a meses.

Nas crianças, quer a idade, o contexto clínico ou mesmo os sintomas de admissão, permitem um diagnóstico diferencial mais fácil entre as diferentes formas de SHUa. Por outro lado, nos adultos, independentemente do contexto clínico, a apresentação é mais variável.

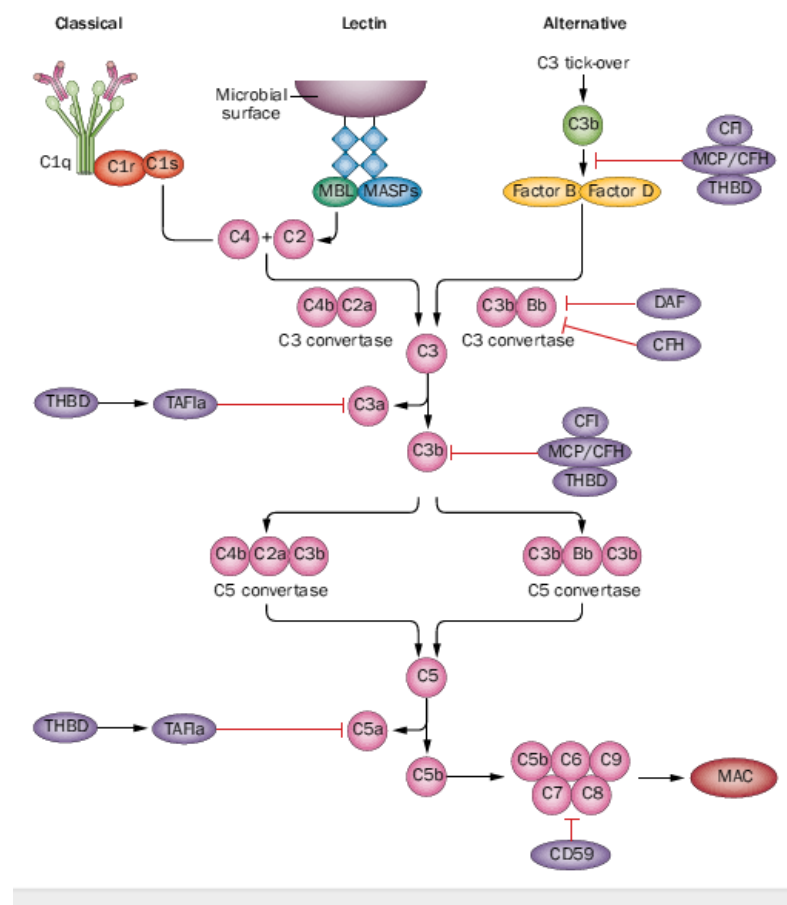
## **Patogénese**

Já nas décadas de 70 e 80, foi noticiado que alguns pacientes com SHUa tinham baixos níveis de C3 no plasma (16, 17). Os progressos na última década, demonstraram que 4 proteínas reguladoras da via alternativa do SC, o factor H (CFH), a proteína cofactor da membrana (MCP ou CD46), factor I (CFI) e trombomodulina (THBD) e duas proteínas da C3 convertase e factor B (CFB), desempenham um papel central na patogénese da SHUa.

## **Complemento e a sua regulação**

O SC representa o maior componente do nosso sistema inato de defesa. É ativado por 3 vias: a via clássica, a via da lectina e a via alternativa (18) (*Figura 1*). Estas três vias convergem no ponto de clivagem da C3. Enquanto a activação das vias clássica e da lectina ocorrem depois da ligação a complexos imunes ou a microrganismos respectivamente, a via alternativa é continuamente activada e produz C3b, o qual se liga indiscriminadamente a patógenos e células hospedeiras. Na superfície externa, o C3b liga-se com o CFB, sendo então

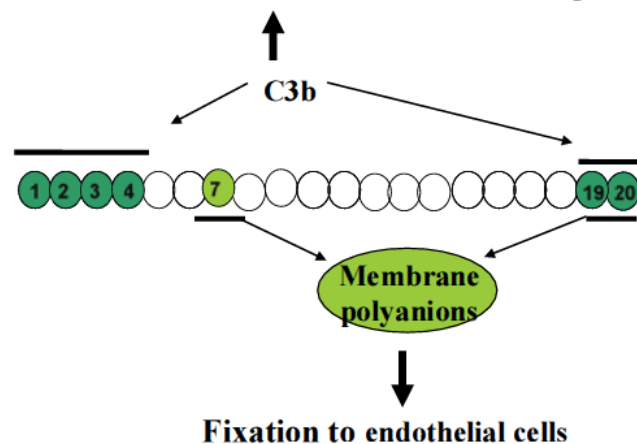
clivado pelo Factor D para formar a C3 convertase, C3bBb. A C3bBb produz uma clivagem exponencial de C3 (circuito de amplificação) e a formação de C5 convertase (C3bBb(C3b)<sub>n</sub>). A componente C5b, gerada pela clivagem de C5, participa na reunião do Complexo de Ataque à Membrana (MAC) de C5b9, que inclui a opsonização, a fagocitose e a lise da bactéria (*Figura 1*). Normalmente, esta reação é rigidamente controlada na superfície das células hospedeiras, as quais são protegidas das amplificações locais de depósitos de C3b, por várias proteínas reguladoras do SC: CFH (uma glicoproteína do plasma, cofactor para CFI), CFI (uma serina protéase do plasma, que cliva e desactiva o C3b para formar o iC3b na presença de cofactores), o MCP (uma glicoproteína não circulante, ancorada a todas as membranas celulares, excepto às hemácias) e possivelmente a trombomodulina (THBD) (uma glicoproteína endotelial com propriedades anticoagulantes, anti-inflamatórias e cito-protectoras, mas também reguladora do sistema complemento) (16). Na presença de CFH, a competição entre o CFH e o CFB ligadas ao C3b, também limita a formação da C3 convertase. Quando o CFH se liga ao C3 ligado à superfície da célula, o CFB já não pode formar a C3 convertase.



**Figura 1 - Representação das vias clássica, lectina e alternativa de ativação do complemento, incluindo moléculas reguladoras (8).**

O CFH é a proteína mais importante para a regulação da via alternativa do SC. O CFH consiste em 20 curtas repetições de consenso (SCRs) (*Figura 2*) e contém pelo menos dois sítios de ligação C3b. O primeiro local de ligação de C3b, que regula a fase líquida da amplificação da via alternativa, localiza-se perto do terminal N SCR1-4. O segundo local de ligação fica no SCR19-20, no domínio do terminal C. O CFH também contém dois sítios de ligação polianiónicos em SCR7 e SCR19-20. As células endoteliais são ricas em moléculas polianiónicas, por exemplo, a glicosaminoglicano. A proteção das células hospedeiras depende da inativação de ligações de superfície C3b, secundárias à ligação do CFH à ligação de superfície C3b. Todos os estudos recentes demonstram claramente o papel do SCR19-20, na proteção das células endoteliais (19). As quatro proteínas CFH, CFI, MCP, e THBD, cooperam localmente para clivar C3b a uma molécula inativa (iC3b). Foi proposto que, nos pacientes SHUa, as mutações identificadas nos genes CFH, MCP, CFI e THBD, induzem um defeito na proteção das células endoteliais, com vista a uma ativação do SC (20-22). No conjunto, todos os defeitos genéticos identificados, terminam na geração amplificada de C3 convertase e, secundariamente, a geração de C5 convertase, com vista à clivagem de C5. Isto resulta numa libertação aumentada de C5 e de MAC na superfície das células endoteliais, causando um dano adicional nas células endoteliais, com exposição da matriz e a formação de trombos. Isto resulta na destruição de plaquetas e no dano das hemácias. Também tem sido demonstrado um papel desempenhado pelo CFH na modulação da estrutura e função plaquetárias (23-25). O CFH C-Terminal mutante tem uma capacidade diminuída de se ligar a plaquetas, resultando na activação do complemento na superfície das plaquetas, que conduz à ativação e agregação das plaquetas, participando na formação de trombos dentro da microcirculação (26).

### Regulation of the activation of the alternative pathway



*Figura 2 - O fator de H e os SCR constituintes (27).*

Este modelo fisiopatológico é corroborado pelos modelos animais transgênicos. Ratos que expressam variantes de CFH a que falta o C-Terminal de domínio 16-20, desenvolvem SHU semelhante à doença humana, incluindo lesões glomerulares por MAT (16, 28). Curiosamente, este modelo com ratos, permitiu demonstrar o papel chave do complemento C5 no desenvolvimento de SHUa. Quando estes ratos foram cruzados com ratos com deficiência em C5, foi observada uma proteção completa das lesões glomerulares e da SHUa (29). Isto demonstra que a activação de C5, provavelmente pela produção descontrolada de C5 convertase, é essencial ao desenvolvimento da SHUa.

## *Regulação da Ativação da Cascata do SC*

Uma ativação descontrolada do SC pode levar à formação do MAC no próprio tecido e a uma formação excessiva de mediadores inflamatórios. Em circunstâncias normais, tal não ocorre porque a ativação é regulada por várias proteínas plasmáticas e outras ligadas à membrana celular com funções específicas, mantendo um controle rigoroso da ativação.

As proteínas reguladoras do SC são classificadas em reguladores de fase fluida ou em reguladores de superfície celular com base no seu local de expressão. Estas proteínas reguladoras do SC atuam nas 3 vias para evitar a desinibição da cascata do SC. Nas vias clássicas e baseadas nas lectinas, o inibidor de C1 esterase desempenha um papel importante devido à inativação de algumas proteases, nomeadamente C1r e C1s. Na parte terminal da cascata de ativação do complemento, o Fator H relacionado com a proteína 1 (CFHR1) regula C5 convertase. A formação do MAC é inibida por CD59 (Protectina), vitronectina e claustrina.

Apesar da via alternativa do SC contribuir para 80-90 % do total da actividade do SC, a sua regulação é rigidamente controlada e o CFH do complemento desempenha um papel chave (30).

O CFH e a MCP atuam como cofatores para o fator I do complemento, uma serina protease reguladora sintetizada no fígado, o que degrada C3b para a sua forma inativa (iC3b) (31). O fator H actua sobre a C3 convertase para acelerar o seu decaimento removendo competitivamente Bb do complexo C3 convertase (C3bBb) (32). A degradação de C3b atenua a atividade do complemento, em todas as vias. O teor de carboidratos da superfície celular determina qual dos fatores, fator H ou fator B, se liga a C3b. Especificamente, o ácido siálico, os glicosaminoglicanos e a heparina, que estão presentes na superfície da célula hospedeira, promovem a ligação do CFH do complemento ao C3b, atenuando a cascata do SC. Nos seres procariontes, por não apresentarem estas moléculas da sua superfície celular, o CFB do

complemento liga-se com maior afinidade para C3b, iniciando a cascata do complemento (30, 32, 33).

## **Desregulação do Complemento na SHUa**

### **Mutações Fator H do complemento (CFH)**

Foram as primeiras a ser identificadas. Uma diminuição do nível de plasma C3 foi reportada pela primeira vez em 1973, em 3 pacientes com SHU severa (34), posteriormente em 1981, foi reportada a associação da SHUa com um nível baixo CFH no plasma (35). Contudo, foi só em 1998 que Warwicker *et al* (36), através do estudo genético de 3 famílias, conseguiu estabelecer a ligação entre a SHUa, os reguladores de ativação do complemento (RAC) e o seu local no cromossoma 1q32, onde estão localizados os genes de CFH e MCP. O primeiro gene candidato a ser estudado foi o CFH e uma mutação nos heterozigotos SCR20 foi imediatamente demonstrada (36).

Subsequentemente, vários grupos mostraram que um número de pacientes com SHUa, apesar dos níveis normais de CFH, apresentava mutações no gene CFH, principalmente no SCR19 e 20 (8, 25, 37). Actualmente estão identificadas mais de 100 mutações diferentes de CFH, em adultos e crianças com SHU familiar ou esporádico (38). Mais de 50% das mutações de CFH ocorrem no SCR20 (3). Estudos funcionais para analisar a interação entre CFH e os seus ligandos (C3b, glicosaminoglicanos, heparina e células endoteliais) demonstram frequentemente uma alteração dos mutantes de ligação CFH19-20 (39-41). Algumas mutações (mutações de tipo 1) estão associadas a uma deficiência quantitativa no CFH (níveis plasmáticos-diminuídos), mas muitas outras, incluindo a maioria das mutações em SCR19 e 20, estão associadas a níveis plasmáticos normais, sendo o mutante CFH funcionalmente deficiente (mutações de tipo 2).

Por fim, o CFH está muito próximo dos genes CFHR1-5, codificando cinco proteínas relacionadas com o CFH. O CFH e CFH-Rs partilham um alto grau de identidade sequencial, que predispõe a reorganizações complexas, as quais conduzem a um CFH não-funcional, tais como um CFH híbrido que perdeu SCR 19 e 20 devido à combinação do primeiro exon 21 N-terminal de CFH (codificando SCR1 a 18) e o segundo exon C-terminal de CFH-R1 (42, 43). Embora menos frequentes, podem também ser identificadas mutações homozigóticas, sendo que os seus portadores têm uma muito baixa concentração de C2 e de CFH. No entanto, a maioria das mutações são heterozigóticas, sendo o nível plasmático de C3 reduzido em 30 a 50% dos pacientes portadores desta mutação, que mais frequentemente são do tipo 1. O nível de



plasma C3 pode ser diminuído quando o nível de CFH está normal e vice-versa(8, 26, 37) (*Tabela I*). As mutações em CFH são as anomalias mais frequentes em pacientes com SHUa, contabilizando 20 a 30% dos casos (*Tabela II*) (8, 9, 37, 39). A frequência de CFH híbrido é aproximadamente de 1-3% em pacientes com este síndrome (8).

**Tabela I - Percentagem de pacientes com diminuição da concentração plasmática de C3 nos vários subgrupos do SHUa**

	Mutação CFH	Mutação CFI	Mutação MCP	Mutação C3	Mutação CFB	Mutação THBD	Ac Anti- CFH
Diminuição da concentração de C3 (<2SD) (% de pacientes)	30-50%	20-30%	0-27%	70-80%	100%	50%	40-60%

### ***Auto-anticorpos Anti-CFH (AC-antiCFH)***

Uma disfunção adquirida de CFH devido a Ac-anti-CFH foi descrita pela primeira vez em 2005 (44). O anti-CFH IgG liga-se ao CFH SCR19 e 20, inibindo assim a ligação de CFH ao C3 e à superfície das células (45-47). 90% dos pacientes com AC-antiCFH têm uma deficiência completa de CFHR1 e CFHR3, associada à destruição homozigótica de CFHR1 e CFHR3, o que sugere que esta destruição desempenha um papel patogénico no desenvolvimento de AC-antiCFH (48-52). Alguns pacientes com AC- antiCFH podem também sofrer mutações (8, 52), sendo que foram identificados 13 pacientes com estes Ac, que apresentavam mutações em CFH, CFI, MCP ou C3 (52). A concentração plasmática de C3 está diminuída em 40 a 60% dos pacientes com AC- antiCFH (8, 49), e é mais baixa em pacientes com títulos mais baixos de anti-CFH IgG do que naqueles com títulos moderados (49). A concentração de CFH plasmática estava diminuída no início da doença, em 22% dos pacientes estudados por Dragon-Durey *et al*, sem qualquer relação com os títulos de CFH IgG (49). Globalmente, os AC-antiCFH são responsáveis por aproximadamente 6% da SHUa, principalmente em crianças (10-12% de SHUa em crianças) (*Tabela II*) (8, 49, 52, 53).

### ***Mutações da Proteína Cofactor Membrana (MCP)***

Em 2003, Richards *et al* foram os primeiros a reportar mutações de MCP em 7 pacientes de SHUa de 3 famílias (54). Mais de 40 mutações diferentes em MCP foram já

identificadas em pacientes com SHUa (3, 38, 39, 55). O MCP mutado tem uma baixa afinidade para a ligação ao C3b e baixa actividade cofactor (25, 56). A maioria das mutações são heterozigóticas, no entanto, algumas são homozigóticas e outras heterozigóticas compostas. Grande parte dos pacientes apresenta uma expressão diminuída de MCP nos leucócitos periféricos. Com menos frequência, a MCP é normal, mas a proteína é disfuncional. Registou-se que a atividade da MCP pode estar diminuída numa fase aguda de qualquer tipo de SHU, não sendo obrigatoriamente sinónimo de MCP-SHU, a menos que a diminuição continue após a resolução dessa fase aguda. Os níveis de C3, em pacientes com mutações MCP, são normais na maior parte dos casos, o que é lógico uma vez que não se espera que as mutações de MCP ativem o complemento na fase líquida. Contudo, foram registadas concentrações de C3 diminuídas em até 27% dos pacientes do Registo Italiano (8) (*Tabela I*). É provável que alguns dos pacientes com MCP mutado e diminuição de C3, apresentem outra mutação responsável pela activação do complemento na fase líquida. As mutações de MCP são mais frequentes em crianças do que em adultos (8) e são responsáveis por 5-15% dos pacientes com SHUa (7-9).

### Mutações C3

As mutações heterozigóticas em C3 foram descritas pela primeira vez em 2008, em 13 pacientes de 11 famílias (57). A maioria das mutações C3 induz uma falha na capacidade do C3 se ligar à proteína reguladora MCP e é uma mutação que causa ganho direto de função, que condiciona um aumento da capacidade do CFB se ligar ao C3, e a formação de C3 convertase. Os níveis de C3 são baixos em 70-80% dos pacientes (8, 57, 58). As mutações de C3 são responsáveis por 2 a 10% dos pacientes SHUa (8, 9, 57).

**Tabela II - Principais características clínicas dos pacientes com SHUa de acordo com a anormalidade do SC**

Subgrupo ou gene	Frequência	Idade mínima de aparecimento		Risco de morte ou de DRT no 1º episódio ou em <1 a	Risco de recaídas	Risco de recorrência após TR	Indicação para PF
		Crianças	Adultos				
CFH	20-30%	Nascimento	Qualquer idade	50-70%	50%	75-90%	Sim
CFI	4-10%	Nascimento	Qualquer idade	50%	10-30%	45-80%	Sim

MCP	5-15%	<1 a	Qualquer idade	0-6%	70-90%	< 20%	
C3	2-10%	7 m	Qualquer idade	60%	50%	40-70%	Sim
CFB	1-4%	1 m	Qualquer idade	50%		100%	Sim
THBD	3-5%	6 m	Raro	50%	30%	1 paciente	Sim
Ac anti-CFH	6%	Maioria 7 – 11 a		30-40%	40-60%	Sim, se elevado título de Ac	Sim (+ imunossupressão)

### ***Mutações do CFI (Fator I do Complemento)***

As mutações em CFI foram descritas pela primeira vez em 2004, em 3 pacientes com SHUa (59). Foram reportadas aproximadamente 40 mutações em pacientes com SHUa, todas heterozigóticas (38, 60-62). As mutações de CFI, ou induzem a omissão da secreção da proteína, ou rompem a sua actividade de cofactor, com uma degradação alternada de C3b/C4b na fase líquida e nas superfícies (60, 62). A concentração plasmática de C3 é reduzida em 20-30% dos pacientes e a concentração de CFI em aproximadamente 1/3 dos pacientes. O nível de C3 pode estar reduzido, enquanto o nível de CFI está normal, ou vice-versa (8, 37, 59, 60) (*Tabela I*). A frequência de mutações CFI em pacientes com SHUa varia entre 4 a 10%, de acordo com o grupo. 30% dos pacientes com mutações CFI têm pelo menos um fator de risco genético adicional conhecido para a SHUa (60).

### ***Mutações CFB (Fator B do Complemento)***

Em 2009, Roumenina *et al* (63) relataram 4 mutações heterozigóticas do CFB em pacientes SHUa. Estas mutações resultam num ganho de função, terminando num “super-B”, o qual liga excessivamente ao C3b e induz uma maior estabilidade e atividade da C3 convertase, resistente ao enfraquecimento pelo CFH, com um aumento da formação de complexos C5b-9 e o depósito de fragmentos de C3 na superfície das células endoteliais (63). Os pacientes com CFB mutado apresentam uma ativação permanente da via alternativa, com um C3 muito baixo. Os níveis de plasma CFB podem ser normais ou baixos (*Tabela I*). As mutações em CFB são raras, responsáveis por apenas 1-4% dos pacientes SHUa (8, 9, 37, 63, 64).

## ***Mutações da Trombomodulina (THBD)***

Recentemente, as mutações heterozigóticas na THBD foram demonstradas em 13 pacientes do grupo italiano (8, 65). *In vitro*, a THBD liga-se à C3b e ao CFH e regula negativamente o complemento, acelerando a inativação mediada pelo CFI do C3b, na presença dos cofactores CFH ou de proteínas de ligação C4b. Alguns autores conseguiram demonstrar que as variantes de THBD eram menos eficientes do que o THBD do tipo selvagem, em alcançar uma activação de C3b, mediada por CFI. As células que mostram o THBD mutante têm uma capacidade reduzida para desintegrar C3b e para gerar trombina ativável e um inibidor fibrinolítico que abra caminho à C3 e à C5. Os níveis de C3 são diminuídos em metade dos pacientes com THBD mutada (*Tabela I*).

As mutações de THBD são responsáveis por 3 a 5 % dos pacientes SHUa nos registos dos EUA (9) e de Itália (8, 65), respectivamente.

## ***Mutações combinadas***

Até 12% dos pacientes de SHUa apresentam variadas combinações de 2 ou mais mutações de CFH, CFI, PCM, C3, CFB ou THBD (8, 9, 37, 60). Deste modo, uma ou várias anomalias do SC estão, presentemente, demonstradas em 70% das crianças e adultos com SHUa, sendo que 30% permanecem sem explicação, até esta data. Como seria de esperar, a percentagem de pacientes dentro dos vários subgrupos mostra algumas variações ao longo dos anos, de acordo com os países e os registos.

## ***SHUa Familiar, penetrância incompleta e variabilidade genética***

A ocorrência familiar do SHUa é observada em aproximadamente 20% das árvores genealógicas (7, 8). Na SHUa familiar, a doença tem um padrão de herança autossómica recessiva ou dominante. A ausência de história familiar de SHU não preclui a possibilidade de uma transmissão genética da doença. A SHUa familiar é observada em pacientes com mutações do complemento, mas também em grupos nos quais não são encontradas mutações.

A maioria das mutações de SC, em doentes com SHUa, é heterozigótica. As mutações *de novo* são excepcionais e a mesma mutação está quase sempre presente num familiar – habitualmente saudável (8). A penetrância do SHUa revelou ser de apenas 50%, uma vez que

metade dos membros da família que transportam a mutação, não tiveram qualquer manifestação da doença até aos 45 anos (39). Isto foi observado em todas as mutações, isto é CFH, MCP, CFI, (3, 8, 66) CFB(63), C3 (8, 57, 58) e THBD (8, 65). Assim, a mutação identificada surge como um fator de risco para a doença e não como a sua causa única e direta. Para além disto, a idade do início e a severidade da doença podem variar entre membros da mesma família, com a mesma mutação. O papel de vários polimorfismos como fatores de suscetibilidade independente ou adicional para a SHUa, foi demonstrado nos genes que codificam CFH(8, 19, 66, 67), PCM (66, 67), CFHR1 (27) ou C4b-BP(68). Estas variações sequenciais no genoma humano são, maioritariamente, alterações de uma única base de Polimorfismo de Nucleótido Simples (SNP), as quais podem ser associadas à alteração de aminoácidos na proteína, induzindo um ganho ou uma perda parcial da função. Mais de 30 SNP's estão localizados nos Reguladores de Ativação do Complemento (RCA). Por exemplo, a frequência de um haplótipo de CFH (CFH gtgt), definido por 4SNP's localizados em SCR 1, 7, 11 e 16 e de um haplótipo de MCP (MCP ggga), definido por 5 SNP's, localizados no gene promotor e a intrónica do gene MCP estava significativamente aumentada nos pacientes, comparado com o controlo normal. Em algumas famílias, o probando herdou a mutação do complemento de um progenitor e um alelo que transportava o polimorfismo de CFH e/ou MCP de outro progenitor, enquanto os que transportavam mutantes saudáveis não herdaram os polimorfismos CFH e MCP associados à SHUa (66, 67).

Contudo, mesmo quando o grupo desfavorável de factores risco co-segrega, a doença pode não se manifestar até à meia-idade, sugerindo que ao evento gerador, hipoteticamente considerado como uma agressão às células, é imprescindível para despoletar a doença em indivíduos incapazes de controlar a ativação do complemento. Assim, a SHUa aparece como uma doença multifuncional, resultante de eventos circundantes, os quais iniciam um dano endotelial e fatores genéticos (mutações e potenciais polimorfismos), que determinam a progressão da doença.

Na prática, é impossível prever o risco de ocorrência de SHUa nos membros de uma família que apresente as mesmas mutações que o seu probando. Outro problema é que inúmeras anomalias genéticas podem estar presentes numa família, e algumas delas serem desconhecidas.

## Correlações Genótipo-fenótipo

Nos adultos, a idade dos primeiros sintomas é semelhante, qualquer que seja a anomalia do SC. Nas crianças, pelo contrário, varia de acordo com as anomalias subjacentes do complemento (7, 8). Na coorte pediátrica francesa, foi observada uma idade de diagnóstico muito jovem em pacientes com mutações em CFH (média de 6 meses, dos 3 dias aos 3.8 anos), enquanto os primeiros sintomas antes de 1 ano de idade, não foram observadas em crianças com mutações no MCP (média de 4.6 anos, de 1.6. até 11.3 anos (7)).

Em pacientes do registo taliano, o início mais precoce dos primeiros sintomas (desde o nascimento até 1 ano), ocorreu em crianças com mutações CFH, C3 ou THBD (8). Deste modo, a maioria das crianças com mutações CFH, CFI, C3 e THBD, tiveram a doença antes dos 5 anos de idade. Por outro lado, a maioria das crianças com anticorpos anti-CFH (idade média 8.5 anos, dos 8 meses aos 14 anos, com maior frequência entre os 7 e os 11 anos), ou mutações PCM, e algumas com mutações THBD, começaram a doença durante o final da infância ou na adolescência (*Tabela II*) (7, 8, 49).

## Prognóstico

O prognóstico geral para os pacientes com SHUa tem sido reservado. A mortalidade inicial tem sido reportada como sendo maior em crianças (6.7% VS 0,8% no 1º ano) (56), apesar dos adultos progredirem para Doença Renal Terminal (DRT) mais frequentemente na apresentação inicial (46% VS 16%). Aproximadamente 3 a 5 anos após o início 36 a 48% (8, 56) das crianças e 64 a 67% de adultos morreram ou entraram em DRT.

O prognóstico varia com o genótipo, sendo que as mutações no MCP têm melhor prognóstico (7, 8, 56), apesar de num estudo isto só ser verdade quando a apresentação inicial ocorreu na infância (56). Nenhum paciente com a mutação MCP, quer do coorte francês quer do italiano morreu no primeiro episódio e nenhuma das crianças e apenas 25% dos adultos, com a mutação MCP, desenvolveram DRT no primeiro episódio. Aos 3 anos apenas 6% de todos os pacientes com mutações MCP (8) desenvolveram DRT e aos 5 anos apenas 35% desenvolveram DRT (56).

Os indivíduos com mutações CFH, CFI, ou C3 têm prognóstico reservado. Nos pacientes com mutação CFH, a mortalidade inicial é de 30% em crianças e 4% em adultos, e a evolução para DRT é de 19 a 33% em crianças e 48% em adultos (8, 56). Em 3 a 5 anos de follow-up, mais de 77% dos pacientes com mutação CFH desenvolveram DRT ou morreram. Apenas 30 a 40%

dos indivíduos com mutações CFI ou C3 sobreviveram com o rim nativo por 3 a 5 anos (8, 56). O prognóstico de SHUa com mutações CFB é igualmente reservado (8, 63, 69).

Nos pacientes com mutação combinada CFH e CHI, a presença de mutações em outros genes, não altera o prognóstico. Contrariamente, o prognóstico dos indivíduos com mutações MCP é pior se tiveram também outras mutações. Nos pacientes com auto-anti Ac CFH, 36,5 a 63% morreram ou evoluíram para DRT (8, 33, 49, 51, 52, 56).

## Tratamento

### *Plasmaferese (PF)*

A PF é uma técnica aferética que envolve a infusão de plasma fresco congelado (PFC) virus-inativado com reguladores ativos do SC (7), e que implica também a eliminação de inibidores endógenos disfuncionais solúveis, com um menor risco de sobrecarga de volume. Além disto, a PF elimina os Ac-Anti-CFH e os possíveis fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos que causam dano endotelial e hiper-agregação plaquetária. Geralmente, a plasmaterapia é considerada ineficaz em pacientes com mutações MCP, uma vez que estes pacientes entram, normalmente, em remissão após o episódio de SHUa, independentemente do uso ou não de PF (70).

Embora não esteja disponível informação baseada em ensaios clínicos prospectivos, a PF tem sido o tratamento de escolha para o SHUa durante os últimos anos, depois de se verificar, que esta terapia reduzia a taxa de mortalidade em pacientes com SHU-PTT. A *tabela III* apresenta os resultados do maior registo internacional de PF em pacientes com SHUa, que inclui 273 pacientes diagnosticados entre 1996 e 2007 (8). Neste registo, as taxas de recuperação hematológica e renal completas em pacientes tratados com PF foram, geralmente, inferiores a 50%, com exceção dos doentes com mutações no THBD e MCP, e estas foram especialmente baixas em pacientes com mutações no CHI e CFH (12,5% e 5%) (8). A mortalidade e progressão para DRT são globalmente elevados, ocorrendo em 3 de 4 doentes com mutação no CFI. Algumas observações indicam que a PF precoce e intensa é essencial para a recuperação de pacientes do SHUa e para a eviçãõ da recidiva da doença e evolução para DRT(7, 37), mas ainda assim, é importante estabelecer o melhor regime de tratamento, pois não se sabe quais as repercussões na função renal a longo prazo (49, 71, 72).

Em pacientes com Ac Anti-CFH, tem sido mostrado que o tratamento imunossupressor concomitante com a PF pode melhorar os resultados (49, 71, 72). Nestes casos, um título

elevado de anticorpo está correlacionado com um maior risco de recorrência e disfunção renal (49).

A PF é por si só uma técnica associada a alguns risco, sobretudo por se tratar de uma técnica invasiva, com necessidade de um acesso venoso central. Além disto está associada a complicações como infecção ou obstrução do cateter venoso, reações anafiláticas ao PFC, hipervolemia, HTA, ICC e hiperproteinemia. (73).

**Tabela III - Prognóstico dos pacientes com SHUa tratados com plasmaterapia (PF)**

Mutação	Remissão	Morte ou DRT
CFH	63% (completo 5%; parcial 58%)	37%
CFI	25% (completo 13%; parcial 11%)	75%
C3	57% (completo 43%; parcial 14%)	43%
THBD	88% (completo 62%; parcial 25%)	13%
Ac Anti-FH	75% (completo 25%; parcial 50%)	Não avaliado
MCP	97% dos pacientes tratados (completo 90%; parcial 7%) e 100% dos não tratados	Não avaliado

## ***Eculizumab***

O eculizumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante direccionado contra o C5 que bloqueia a clivagem do C5 nos seus componentes efetores, C5a e C5b. (74). Desde o início da sua utilização, em 2009, a sua eficácia foi comunicada em vários *case-report* (70, 74-82), e recentemente num estudo prospetivo (83).



O Eculizumab parece ser altamente eficaz uma vez que, 85% dos pacientes com SHUa resistentes a PF, se tornaram livres de doença (avaliado por Wong *et al.* (84)). Este anticorpo monoclonal é efetivo em pacientes com ou sem identificação de mutações no SC. Foi sugerido que permite melhor controle da doença, como foi testemunhado pela melhoria da função renal após PF e para resgate de indivíduos plasma-dependentes (84). É importante salientar que não existem, até ao momento, estudos aleatórios que comparem a eficácia do eculizumab contra PF.

O tratamento com eculizumab deve ser iniciado assim que a etiologia SHU-STE<sup>C</sup> e a deficiência em ADAMTS13 sejam descartadas. Os protocolos atuais sugerem que o tratamento com eculizumab terá de ser feito durante toda a vida. No entanto, à medida que a experiência clínica vai aumentando, é provável que haja certos subgrupos nos quais o tratamento possa ser interrompido, por exemplo pacientes com mutações isoladas MCP. Este fármaco foi inicialmente aprovado para a hemoglobinúria paroxística noturna e nestes doentes pode ser usado com segurança durante a gravidez (84). Como a defesa do hospedeiro contra organismos encapsulados está dependente da formação do MAC, a vacinação contra a *Neisseria meningitidis* é mandatória antes do tratamento com eculizumab.

Um caso paradigmático foi o surto de SHU enterohemorrágico por *E. coli* ocorrido em Maio de 2008, no Norte da Alemanha. Em 2012, foi realizado um estudo caso-controlo que pretendia validar a eficácia das diversas armas terapêuticas utilizadas no combate a este surto. As conclusões deste estudo foram de que as recomendações atuais de tratamento de adultos com SHU pode precisar de ser modificado, sendo que não houve evidência clara do benefício de tratamento com PF nem com eculizumab. Para além disto, e contrariamente às noções atuais, o tratamento com antibioterapia agressiva não é prejudicial e pode até melhorar o prognóstico dos doentes com SHU (85). A acrescentar a isto, é importante referir, que estes resultados contraditórios relativamente às atuais recomendações foram válidos para este tipo de SHU associado a *E. coli* O104:H4.

## **Transplante renal**

O resultado do Transplante Renal (TR) em pacientes com SHUa é precário. Numa série de 71 TR em adultos, a sobrevida do enxerto foi de 51% em 5 anos, com uma taxa de mortalidade de 7% aos 5 anos (86). A falência de enxerto deve-se principalmente à recorrência de SHUa, que ocorre em 60 a 70% dos pacientes (84, 87) e ocorre precocemente após o TR, 70% no primeiro ano (84).

O desfecho do TR é previsto em grande parte pela anomalia genética subjacente. Em indivíduos com mutações CFH a taxa de recorrência é superior a 80%. De igual forma, mutações ativas em C3 e CFB também têm um alto risco de recorrência renal. Estudos iniciais sugeriram que as mutações CFI acarretavam um pior prognóstico, no entanto, um estudo mais recente não conseguiu corroborar estes dados (84). É provável que esta discrepância reflita as consequências funcionais das variações genéticas nas diferentes populações.

Ao contrário das proteínas descritas anteriormente, o MCP é uma proteína de membrana e não uma proteína de plasma. Como tal, um aloenxerto renal vai corrigir completamente o defeito e proteger contra a SHUa. Assim, o resultado após TR, em indivíduos com mutações MCP, é bastante animador, com uma taxa de recorrência 25% (88). Tem sido sugerido que esta recorrência está relacionada com uma predisposição genética (89) ou microquimerismo endotelial adicional (90). Em consonância com estes dados, os resultados pós-TR foram piores em indivíduos com mutações MCP combinadas, comparativamente a indivíduos com uma mutação MCP isolada (91).

Como seria de esperar, os indivíduos com defeitos genéticos subjacentes têm uma alta taxa de recorrência, porque o ambiente pós-TR propicia a existência de *triggers* que causam lesão endotelial e ativação da cascata do SC. Os fármacos inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporina), embora sejam um *trigger* conhecido, não mostraram uma associação significativa nos 2 estudos recentes sobre a recorrência de SHUa pós-transplante (86, 87). Em contrapartida, os inibidores dos recetores de rapamicina (ex. sirolimus) têm sido relatados como causadores de aumento de risco de recorrência (86).

Embora a PF tenha um baixo sucesso no resgate de doentes com recorrência de SHUa após TR, há evidências de que reduza a tendência à reincidência (86).

A utilização de eculizumab tem sido efetuada com sucesso nos casos de recorrências de SHUa após TR (92-96) e como profilaxia de pós-TR em pacientes com mutação conhecida (97-100). Num estudo recente, Zuber *et al* (101) relataram que de 9 pacientes com mutações do SC, 8 tiveram um TR bem sucedido sob profilaxia com eculizumab e 13 pacientes com recorrência de SHUa pós-TR, tiveram sucesso no tratamento de resgate com o mesmo fármaco. Nestes doentes, é provável que o uso profilático de eculizumab se torne o tratamento de escolha.

## *Autoanticorpos (auto Ac)*

Existe ainda pouca informação sobre a eficácia do TR em pacientes com auto Ac-CFH. Dois pacientes foram relatados como tendo auto Ac e recorrência de SHUa (102, 103). Dois pacientes tiveram TR bem sucedidos, com a remoção preventiva de auto Ac CFH, utilizando rituximab, um Ac monoclonal anti-CD20 e PF (103, 104). Com um *follow-up* que variou de 2 a 17 anos, cinco doentes com auto Ac-CFH tiveram êxito no TR, mesmo na ausência de qualquer terapia específica (33, 52). Um fator confundidor adicional, é que os auto-Ac anti-CFH são encontrados frequentemente em associação com outras mutações. A abordagem pragmática seria a utilização de um regime que removesse os auto-Ac em pacientes com um título elevado.

## *SHUa de novo após transplante renal*

O papel dos defeitos no SC tem sido relacionado com o surgimento de SHUa de novo após TR. Numa série de pacientes TR, cujo diagnóstico inicial não foi SHUa, 29% foram considerados como portadores de uma mutação CFI ou CFH(105). Esta pode ser uma sub predisposição genética porque os genes para CFB e C3 não foram selecionados.

Recentemente, um recetor de transplante de fígado desenvolveu SHUa de novo. A análise genética mostrou tratar-se de um haplótipo MCP, mas que não tinha a mutação. No entanto, o DNA do dador de fígado mostrou a existência de mutação CFH. Esta é mais uma prova do papel dos genes de suscetibilidade à predisposição de SHUa pós transplante (106).

## *Conclusão*

Nos últimos 15 anos, muito trabalho têm sido realizados na tentativa de elucidar qual o mecanismos fisiopatológico subjacentes às patologias pertencentes às microangiopatias trombóticas, nomeadamente o SHUa. O conhecimento adquirido acerca do envolvimento do SC na patogénese desta entidade clínica, tem sido o principal responsável pela melhoria terapêutica e prognóstica verificada.

A hiperactivação do SC, com os seus efeitos pró trombóticos e pró inflamatórios, é considerada, um dos efetores patogénicos *major* do SHUa. Muitas predisposições genéticas têm sido descritas, mas na sua maioria a doença só se manifesta após um *trigger*. Este entendimento do papel do SC na patogénese do SHUa, facilitou a introdução de um tratamento bem sucedido sob a forma de um inibidor do C5, o eculizumab. Apesar disto, e

devido ao seu custo monetário, este anticorpo monoclonal é apenas acessível a alguns casos muito particulares, tornando a plasmaferese o tratamento possível em grande parte dos doentes.

## Referências

1. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney international*. 2006;70(3):423-31.
2. Carrillo-Carrasco N, Adams D, Venditti CP. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
3. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(17):1676-87.
4. Kaplan BS, Chesney RW, Drummond KN. Hemolytic uremic syndrome in families. *The New England journal of medicine*. 1975;292(21):1090-3.
5. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? *Nature clinical practice Nephrology*. 2007;3(12):679-87.
6. Coppo P, Schwarzingner M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PloS one*. 2010;5(4):e10208.
7. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(8):2392-400.
8. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(10):1844-59.
9. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE, Frees KL, Smith RJ. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Human mutation*. 2010;31(6):E1445-60.
10. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, Huigen M, Jansen J, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(7):2195-202.
11. Kwon T, Belot A, Ranchin B, Baudouin V, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Varicella as a trigger of atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysfunction: two cases. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(9):2752-4.
12. Bento D, Mapril J, Rocha C, Marchbank KJ, Kavanagh D, Barge D, et al. Triggering of atypical hemolytic uremic syndrome by influenza A (H1N1). *Renal failure*. 2010;32(6):753-6.
13. Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK, Pianetti G, Noris M, Goodship TH, et al. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. *Blood*. 2008;111(2):624-32.
14. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gouge N, Kossorotoff M, Fremeaux-Bacchi V, Boddaert N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2010;25(12):2539-42.
15. Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD, Jaubert D, Fremeaux-Bacchi V, Berland Y, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(6):2028-32.
16. Sacks SH. Complement fragments C3a and C5a: the salt and pepper of the immune response. *European journal of immunology*. 2010;40(3):668-70.

17. Endo Y, Takahashi M, Fujita T. Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology*. 2006;211(4):283-93.
18. Sim RB, Tsiftoglou SA. Proteases of the complement system. *Biochemical Society transactions*. 2004;32(Pt 1):21-7.
19. Caprioli J, Castelletti F, Buccioni S, Bettinaglio P, Bresin E, Pianetti G, et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Human molecular genetics*. 2003;12(24):3385-95.
20. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nature reviews Immunology*. 2009;9(10):729-40.
21. Williams LW, Burks AW, Steele RW. Complement: function and clinical relevance. *Annals of allergy*. 1988;60(4):293-300.
22. Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes. *Annual review of medicine*. 2008;59:293-309.
23. Zipfel PF, Heinen S, Jozsi M, Skerka C. Complement and diseases: defective alternative pathway control results in kidney and eye diseases. *Molecular immunology*. 2006;43(1-2):97-106.
24. Richards A, Buddles MR, Donne RL, Kaplan BS, Kirk E, Venning MC, et al. Factor H mutations in hemolytic uremic syndrome cluster in exons 18-20, a domain important for host cell recognition. *American journal of human genetics*. 2001;68(2):485-90.
25. Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, Amadei B, Daina E, Gamba S, et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(2):297-307.
26. Neumann HP, Salzmann M, Bohnert-Iwan B, Mannuelian T, Skerka C, Lenk D, et al. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *Journal of medical genetics*. 2003;40(9):676-81.
27. Abarrategui-Garrido C, Melgosa M, Pena-Carrion A, de Jorge EG, de Cordoba SR, Lopez-Trascasa M, et al. Mutations in proteins of the alternative pathway of complement and the pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(1):171-80.
28. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marinozzi MC, van Schaarenburg RA, Trouw LA. Autoantibodies against complement components and functional consequences. *Molecular immunology*. 2013;56(3):213-21.
29. Goicoechea de Jorge E P-CD, Rose KL, Tedesco F, Cook HT, Botto M, Pickering MC. The development of atypical haemolytic uremic syndrome depends on complement C5. . *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22:137-45.
30. Frank MM. Complement: a brief review. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1989;84(4 Pt 1):411-20.
31. Frank MM, Fries LF. The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunology today*. 1991;12(9):322-6.
32. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature immunology*. 2010;11(9):785-97.
33. Abarrategui-Garrido C, Martinez-Barricarte R, Lopez-Trascasa M, de Cordoba SR, Sanchez-Corral P. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;114(19):4261-71.
34. Cameron JS, Vick R. Letter: Plasma-C3 in haemolytic-uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1973;2(7835):975.
35. Thompson RA, Winterborn MH. Hypocomplementaemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clinical and experimental immunology*. 1981;46(1):110-9.

36. Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, Pirson Y, Nicholls A, Ward RM, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney international*. 1998;53(4):836-44.
37. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric nephrology*. 2008;23(11):1957-72.
38. Saunders RE, Abarategui-Garrido C, Fremeaux-Bacchi V, Goicoechea de Jorge E, Goodship TH, Lopez Trascasa M, et al. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural models. *Human mutation*. 2007;28(3):222-34.
39. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatric nephrology*. 2010;25(12):2431-42.
40. Ferreira VP, Herbert AP, Cortes C, McKee KA, Blaum BS, Esswein ST, et al. The binding of factor H to a complex of physiological polyanions and C3b on cells is impaired in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of immunology*. 2009;182(11):7009-18.
41. Roumenina LT, Loirat C, Dragon-Durey MA, Halbwachs-Mecarelli L, Sautes-Fridman C, Fremeaux-Bacchi V. Alternative complement pathway assessment in patients with atypical HUS. *Journal of immunological methods*. 2011;365(1-2):8-26.
42. Venables JP, Strain L, Routledge D, Bourn D, Powell HM, Warwicker P, et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS medicine*. 2006;3(10):e431.
43. Heinen S, Sanchez-Corral P, Jackson MS, Strain L, Goodship JA, Kemp EJ, et al. De novo gene conversion in the RCA gene cluster (1q32) causes mutations in complement factor H associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Human mutation*. 2006;27(3):292-3.
44. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(2):555-63.
45. Jozsi M, Strobel S, Dahse HM, Liu WS, Hoyer PF, Oppermann M, et al. Anti factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2007;110(5):1516-8.
46. Skerka C, Jozsi M, Zipfel PF, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V. Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS). *Thrombosis and haemostasis*. 2009;101(2):227-32.
47. Strobel S, Hoyer PF, Mache CJ, Sulyok E, Liu WS, Richter H, et al. Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(1):136-44.
48. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F, Loirat C, Blouin J, Sautes-Fridman C, et al. The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Journal of medical genetics*. 2009;46(7):447-50.
49. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(12):2180-7.
50. Zipfel PF, Edey M, Heinen S, Jozsi M, Richter H, Misselwitz J, et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS genetics*. 2007;3(3):e41.
51. Jozsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SL, Richter H, Heinen S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood*. 2008;111(3):1512-4.
52. Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2010;115(2):379-87.

53. Lee BH, Kwak SH, Shin JI, Lee SH, Choi HJ, Kang HG, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H autoantibodies and CFHR1/CFHR3 deficiency. *Pediatric research*. 2009;66(3):336-40.
54. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(22):12966-71.
55. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, Todeschini M, Bresin E, Porrati F, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet*. 2003;362(9395):1542-7.
56. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(4):554-62.
57. Fremeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2008;112(13):4948-52.
58. Lhotta K, Janecke AR, Scheiring J, Petzlberger B, Giner T, Fally V, et al. A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(8):1356-62.
59. Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, Vigneau C, Kuypers D, Boudailliez B, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *Journal of medical genetics*. 2004;41(6):e84.
60. Bienaime F, Dragon-Durey MA, Regnier CH, Nilsson SC, Kwan WH, Blouin J, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney international*. 2010;77(4):339-49.
61. Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, Winney RJ, Duffield JS, Warwick G, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(7):2150-5.
62. Kavanagh D, Richards A, Noris M, Hauhart R, Liszewski MK, Karpman D, et al. Characterization of mutations in complement factor I (CFI) associated with hemolytic uremic syndrome. *Molecular immunology*. 2008;45(1):95-105.
63. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;114(13):2837-45.
64. Tawadrous H, Maga T, Sharma J, Kupferman J, Smith RJ, Schoeneman M. A novel mutation in the complement factor B gene (CFB) and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2010;25(5):947-51.
65. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine*. 2009;361(4):345-57.
66. Esparza-Gordillo J, Jorge EG, Garrido CA, Carreras L, Lopez-Trascasa M, Sanchez-Corral P, et al. Insights into hemolytic uremic syndrome: segregation of three independent predisposition factors in a large, multiple affected pedigree. *Molecular immunology*. 2006;43(11):1769-75.
67. Fremeaux-Bacchi V, Kemp EJ, Goodship JA, Dragon-Durey MA, Strain L, Loirat C, et al. The development of atypical haemolytic-uraemic syndrome is influenced by susceptibility factors in factor H and membrane cofactor protein: evidence from two independent cohorts. *Journal of medical genetics*. 2005;42(11):852-6.
68. Blom AM, Bergstrom F, Edey M, Diaz-Torres M, Kavanagh D, Lampe A, et al. A novel non-synonymous polymorphism (p.Arg240His) in C4b-binding protein is associated with



atypical hemolytic uremic syndrome and leads to impaired alternative pathway cofactor activity. *Journal of immunology*. 2008;180(9):6385-91.

69. Kavanagh D, Kemp EJ, Richards A, Burgess RM, Mayland E, Goodship JA, et al. Does complement factor B have a role in the pathogenesis of atypical HUS? *Molecular immunology*. 2006;43(7):856-9.

70. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2009;24(4):687-96.

71. Lionet A PF, Glowacki F, Frémeaux-Bacchi V, Hazzan M. . A case of adult atypical haemolytic uraemic syndrome related to antifactor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids and rituximab. . *NDT Plus* 2009;2:458.

72. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, Biebuyck-Gouge N, Salomon R, Dragon-Durey MA, et al. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti-complement factor H autoantibodies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(5):923-7.

73. Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J, et al. Complications of apheresis in children. *Transfusion*. 2007;47(10):1837-42.

74. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature biotechnology*. 2007;25(11):1256-64.

75. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(5):707-10.

76. Dorresteijn EM, van de Kar NC, Cransberg K. Eculizumab as rescue therapy for atypical hemolytic uremic syndrome with normal platelet count. *Pediatric nephrology*. 2012;27(7):1193-5.

77. Gruppo RA, Rother RP. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine*. 2009;360(5):544-6.

78. Lapeyraque AL, Fremeaux-Bacchi V, Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2011;26(4):621-4.

79. Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clinical pharmacology : advances and applications*. 2011;3:5-12.

80. Prescott HC, Wu HM, Cataland SR, Baiocchi RA. Eculizumab therapy in an adult with plasma exchange-refractory atypical hemolytic uremic syndrome. *American journal of hematology*. 2010;85(12):976-7.

81. Tschumi S, Gugger M, Bucher BS, Riedl M, Simonetti GD. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: long-term clinical course and histological findings. *Pediatric nephrology*. 2011;26(11):2085-8.

82. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH, working party from the Renal Association tBCfSiH, the British Transplantation S. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *British journal of haematology*. 2010;148(1):37-47.

83. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine*. 2013;368(23):2169-81.

84. Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Molecular immunology*. 2013;56(3):199-212.

85. Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *Bmj*. 2012;345:e4565.

86. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(3):663-75.
87. Bresin E, Daina E, Noris M, Castelletti F, Stefanov R, Hill P, et al. Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(1):88-99.
88. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Hemolytic uremic syndrome recurrence after renal transplantation. *Pediatric transplantation*. 2008;12(6):619-29.
89. Fremeaux-Bacchi V, Arzouk N, Ferlicot S, Charpentier B, Snanoudj R, Durrbach A. Recurrence of HUS due to CD46/MCP mutation after renal transplantation: a role for endothelial microchimerism. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(8):2047-51.
90. Fremeaux-Bacchi V, Sanlaville D, Menouer S, Blouin J, Dragon-Durey MA, Fischbach M, et al. Unusual clinical severity of complement membrane cofactor protein-associated hemolytic-uremic syndrome and uniparental isodisomy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;49(2):323-9.
91. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Rodriguez de Cordoba S, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(3):475-86.
92. Al-Akash SI, Almond PS, Savell VH, Jr., Gharaybeh SI, Hogue C. Eculizumab induces long-term remission in recurrent post-transplant HUS associated with C3 gene mutation. *Pediatric nephrology*. 2011;26(4):613-9.
93. Chatelet V, Fremeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault de Ligny B. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(11):2644-5.
94. Chatelet V, Lobbedez T, Fremeaux-Bacchi V, Ficheux M, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Eculizumab: safety and efficacy after 17 months of treatment in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome: case report. *Transplantation proceedings*. 2010;42(10):4353-5.
95. Larrea CF, Cofan F, Oppenheimer F, Campistol JM, Escolar G, Lozano M. Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation. *Transplantation*. 2010;89(7):903-4.
96. Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nature reviews Nephrology*. 2011;7(1):23-35.
97. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(6):1488-94.
98. Krid S, Roumenina LT, Beury D, Charbit M, Boyer O, Fremeaux-Bacchi V, et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(7):1938-44.

99. Weitz M, Amon O, Bassler D, Koenigsrainer A, Nadalin S. Prophylactic eculizumab prior to kidney transplantation for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology*. 2011;26(8):1325-9.
100. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Wurzner R, Jungraithmayr TC, et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *The New England journal of medicine*. 2010;362(18):1746-8.
101. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(12):3337-54.
102. Lorcé N, Rioux-Leclercq N, Lombard ML, Le Pogamp P, Vigneau C. Three kidneys, two diseases, one antibody? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(11):3811-3.
103. Le Quintrec M, Zuber J, Noel LH, Thervet E, Fremeaux-Bacchi V, Niaudet P, et al. Anti-Factor H autoantibodies in a fifth renal transplant recipient with atypical hemolytic and uremic syndrome. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(5):1223-9.
104. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, Baudouin V, Maisin A, Peuchmaur M, et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(6):2088-90.
105. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler M, et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(8):1694-701.
106. Brown JH, Tellez J, Wilson V, Mackie IJ, Scully M, Tredger MM, et al. Postpartum aHUS secondary to a genetic abnormality in factor H acquired through liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(6):1632-6.